

STABILIZED POLYMERIC MICELLE AND ITS USE AS CARRIER FOR BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE

Publication number: JP10110019

Publication date: 1998-04-28

Inventor: KATAOKA KAZUNORI; KATO MASAO; NAGASAKI YUKIO; IJIMA MICHIIHIRO; FUKUZAWA HISAYO; OKANO MITSUO

Applicant: KATAOKA KAZUNORI

Classification:

- international: A61K9/107; A61K8/11; A61K8/72; A61K8/81; A61K8/86; A61K8/90; A61K9/51; A61K31/70; A61K47/30; C08F299/02; A61K9/107; A61K9/107; A61K8/11; A61K8/72; A61K9/51; A61K31/70; A61K47/30; C08F299/00; A61K9/107; (IPC1-7): C08F299/02; A61K7/00; A61K9/107; A61K31/70; A61K47/30

- european: A61K9/51

Application number: JP19960284617 19961008

Priority number(s): JP19960284617 19961008

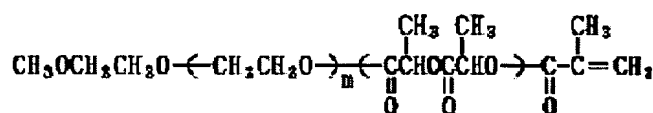
Report a data error here

Abstract of JP10110019

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a polymeric micelle having very high stability and useful as a carrier for drugs by dispersing a specified block copolymer in an aqueous medium to form a polymeric micelle and then polymerizing the polymerizable groups in the copolymer.

SOLUTION: A block copolymer represented by the formula HPLS-HPBS- PLZA [wherein

HPLS is a hydrophilic polymer segment, preferably comprising polyethylene glycol; HPBS is a hydrophobic polymer segment, preferably comprising polylactide, polyglycoside, poly (butyrolactone), poly (valerolactone), polypropylene glycol or poly(α -amino acid); and PLZA is a polymerizable group having ethylenically unsaturated double bond(s)] (e.g. a copolymer of the formula) is dispersed in an aqueous medium to form a polymeric micelle, and the polymerizable groups are then polymerized in the state of the polymeric micelle.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-110019

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月28日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
C 0 8 F 299/02		C 0 8 F 299/02
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00 J
9/107		9/107 B
31/70		31/70
47/30		47/30 H
審査請求 未請求 請求項の数 7 F D (全 8 頁)		

(21) 出願番号 特願平8-284617

(22) 出願日 平成8年(1996)10月8日

(71) 出願人 593064629

片岡 一則

千葉県柏市大室1083-4

(72) 発明者 片岡 一則

千葉県柏市大室1083-4

(72) 発明者 加藤 政雄

茨城県つくば市上広岡460-167

(72) 発明者 長崎 幸夫

茨城県北相馬郡守谷町けやき台3-5-17

(72) 発明者 飯島 道弘

千葉県柏市西原4-15-20-205

(74) 代理人 弁理士 小田島 平吉 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定化高分子ミセルおよび生理活性物質のキャリアーとしてのその使用

(57) 【要約】

【課題】 臨界ミセル濃度を示さない安定化された高分子ミセルおよびその使用の提供。

【解決手段】 親水性ポリマーセグメント-疎水性ポリマーセグメント-重合性官能基からなる親-疎水性ブロックコポリマーを水性媒体中に分散ミセル化した後、重合させることによって得られる重合安定化ミセル。また、前記安定化ミセル内に疎水性化合物、特に医薬を担持させた組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般構造式

HPLS-HPBS-PLZA

(上式中、HPLSは親水性ポリマーセグメントを表し、HPBSは疎水性ポリマーセグメントを表し、そしてPLZAはエチレン性不飽和二重結合を有する重合性基を表す)で示されるブロックコポリマーを水性媒体中に分散させることにより高分子ミセルを形成し、次いで高分子ミセルの状態の前記重合性基を重合させることにより得ることのできる重合安定化ミセル。

【請求項2】 前記ブロックコポリマーの他に低分子重合性モノマーを加えて重合させて得ることのできる請求項1記載の重合安定化ミセル。

【請求項3】 ナノサイズの平均直径を有する実質的に球状をした請求項1または2記載の重合安定化ミセル。

【請求項4】 親水性セグメントがポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリ(メタ)アクリル酸、ポリビニルピリジン、ポリアクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミドおよびポリメチルビニルエーテルからなる群より選ばれ、そして疎水性セグメントが、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリ(ブチロラクトン)、ポリ(バレロラクトン)、ポリプロピレングリコール、ポリ(α -アミノ酸)、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリ(メタクリル酸エチル)、ポリスチレン、ポリ(α -メチルスチレン)、ポリイソプレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、ポリプロピレンおよびポリ酢酸ビニルからなる群より選ばれる請求項1～3のいずれかに記載の重合安定化ミセル。

【請求項5】 親水性セグメントがポリエチレングリコールであり、そして疎水性セグメントがポリラクチド、ポリグリコリド、ポリ(ブチロラクトン)、ポリ(バレロラクトン)、ポリプロピレングリコールおよびポリ(α -アミノ酸)からなる群より選ばれる請求項4記載の重合安定化ミセル。

【請求項6】 請求項1～5のいずれかに記載の重合安定化ミセル内に疎水性化合物を担持した組成物。

【請求項7】 疎水性化合物が水難溶性の生理活性物質である請求項6記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、安定化された高分子ミセルおよびその使用に関する。

【0002】

【従来の技術】ポリエチレングリコールのような水溶性ポリマーと水に難溶性のポリマーをブロック状に共有結合させ、ある一定条件下で水に分散させると、そのブロックコポリマーの組成に応じて数十ナノメートルサイズの高分子ミセルになることが知られている。このような高分子ミセルは、内核(コア)に疎水性セグメントを、そして外壳(シェル)に親水性セグメントを有するコア

ーシェル型をとる。

【0003】このような高分子ミセルは、生体内親和性が高く、一般に体内毒性が低く、しかも血中半減期が極めて長いことが本発明者らの以前の研究により明らかにされている(例えば、特開平2-300133号公報参照)。さらに、このような高分子ミセルの内核に疎水性薬物などを導入することにより、これらの高分子ミセルは薬物キャリアーとして用いることが可能であることも明らかになってきている(例えば、特開平6-107565号公報参照)。

【0004】しかしながら、親-疎水型ブロックポリマーを物理的に会合させた高分子ミセルの場合、低濃度でミセルが解体する臨界ミセル濃度が存在する。そのため、ミセルのコアに薬物を物理的に導入しても、体内投与後薬物がすみやかに放出されてしまうという問題があった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、従来の高分子ミセルが有する長所を維持したまま、安定化された高分子ミセルを提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記課題を解すべく検討を重ねた結果、疎水性ポリマーセグメントの末端に重合性官能基を有する親-疎水型ブロックコポリマーを水中でミセル化し、次いで重合させることにより、前述のような臨界ミセル濃度を示さない、超安定化高分子ミセルを極めて効率よく提供できることを見出した。さらに、こうして得られる高分子ミセルは各種の疎水性化合物を安定かつ、効率よく導入できることも見出した。

【0007】したがって、本発明によれば、一般構造式HPLS-HPBS-PLZA

(上式中、HPLSは親水性ポリマーセグメントを表し、HPBSは疎水性ポリマーセグメントを表し、そしてPLZAはエチレン性不飽和二重結合を有する重合性基を表す)で示されるブロックコポリマーを水性媒体中に分散させることにより高分子ミセルを形成し、次いで高分子ミセルの状態の前記重合性基を重合させることにより得ることのできる重合安定化ミセルが提供される。

【0008】また、別の態様の本発明として、前記重合安定化ミセル内に疎水性化合物(または成分)を担持した組成物が提供される。

【0009】以上のように提供される重合安定化ミセルおよび組成物は、安定化されかつ、サイズまたは形状の揃ったマイクロ相分離構造をとるので、塗料、医薬、化粧品、その他の技術分野において有用である。

【0010】

【発明の具体的な態様】本発明に従う一般構造式

HPLS-HPBS-PLZA (I)

におけるHPLS-HPBS(親水性ポリマーセグメン

ト疎水性ポリマーセグメント)からなる部分は、それ自体が水性媒体中で高分子ミセルを形成するものであれば、それぞれのセグメントを構成するポリマーの種類(例えば重合度、原料モノマー等)を問わない。したがって、本発明にいう「ポリマー」の語は、オリゴマーを包含する概念で使用している。

【0011】このような部分には、疎水性ポリマーセグメント末端(HPLSとの結合の反対側)に、基PLZA、すなわちエチレン性不飽和二重結合を有する重合性官能基が共有結合されている。このような官能基はHPLS-HPBS部分のミセル形成能に悪影響を及ぼさないものであれば、いずれの官能基であってもよい。

【0012】限定されるものでないが、HPLSを構成するポリマーとしては、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリ(メタ)アクリル酸、ポリビニルピリジン、ポリアクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミドおよびポリメチルビニルエーテル等が挙げられ、HPBSを構成するポリマーとしては、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリ(ブチロラクトン)、ポリ(バレロラクトン)、ポリプロピレングリコール、ポリ(α -アミノ酸)、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリ(メタクリル酸エチル)、ポリスチレン、ポリ(α -メチルスチレン)、ポリイソブレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、ポリプロピレンおよびポリ酢酸ビニルが挙げられる。

【0013】これらのうち、生体適合性を有することが望まれる使用分野、例えば医薬や化粧品分野等への使用を目的とする場合には、HPLSとしてはポリエチレングリコールに由来するセグメントが、そしてHPBSとしてはポリラクチド、ポリグリコリド、ポリ(ブチロラクトン)、ポリ(バレロラクトン)、ポリプロピレングリコールおよびポリ(α -アミノ酸)からなる群より選ばれるポリマーに由来するセグメントが好ましい。

【0014】前記重合性官能基としては、水性媒体中で重合しうるものであって、例えば(メタ)アクリロイル、クロチル、ビニルカルボニルアミノ($\text{CH}_2=\text{CHCONH-}$;アクリルアミド基)、イソプロペニルカルボニルアミノ[$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CONH-}$;メタクリルアミド基]、ビニロキシカルボニル($\text{CH}_2=\text{CHOCO-}$)、p-ビニルベンジル($\text{CH}_2=\text{CH-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-}$)、p-イソプロペニルベンジル($\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-}$)、p-イソプロペニルフェニル($\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-C}_6\text{H}_5\text{-}$)、ビニルジメチルシリル[$\text{CH}_2=\text{CH-Si}(\text{CH}_3)_2\text{-}$]、アリル($\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-}$)およびビニル($\text{CH}_2=\text{CH-}$)基等を挙げることができる。

【0015】これらの式(I)で示されるブロックコポリマーは、それ自体既知のいずれの方法によって製造されたものでもよいが、好ましくは、それぞれ対応するモノマーを用い、所謂、リビングアニオン重合によりまず

HPLSを形成し、そのままの反応系にHPBSに対応するモノマーを重合させ、さらにエチレン性不飽和二重結合を有するハロゲン化物、酸無水物を加えて、PLZA基を導入することにより製造することができる。このような重合法は、各セグメントが所望の分子量をもち、かつ極めて、狭い分子量分布をもつブロックコポリマーを製造するのに適する。具体例としては、後述の参考例を参照されたい。

【0016】こうして製造される式(I)のブロックコポリマーは、水性媒体(例えば水または適当な緩衝剤で緩衝化した水溶液、あるいは場合によっては水混和性有機溶媒を含めた媒体中)にある一定濃度で分散させることにより高分子ミセルを形成することができる。

【0017】ミセルの形状は、ブロックコポリマーの分散条件、例えば、濃度、各セグメントの構成、攪拌条件等を変化させることにより、目的に応じて、層状、棒状および球状にすることができるが、球状のミセルを形成するのに本発明は特に適している。

【0018】このようなミセルを形成する上で最適な各セグメントの分子量は、親水性ポリマー鎖および疎水性ポリマー鎖の種類、ならびにそれらの鎖の組み合わせによって変動するので限定できるものでない。しかし、当業者であれば、小実験によりブロックコポリマーを現実的に調製し、それらのミセル形成能を評価することにより、最適な各セグメントの分子量を決定することができる。特に好ましい態様であるポリエチレングリコール(またはポリオキシエチレン)を親水性ポリマーセグメントに有し、ポリラクチドを疎水性ポリマーセグメントに有するブロックコポリマーを例にすると、前者の分子量は、一般に500~50,000、好ましくは3,000~8,000であり、後者の分子量は、一般に500~80,000、好ましくは3,000~8,000である。

【0019】本発明に従えば、以上のようにして得られる高分子ミセルは、反応混合液の状態または反応混合液から単離した後再度水性媒体に懸濁させた状態で、適当な重合開始剤の存在下、疎水性ポリマーセグメントの末端に共有結合したエチレン性不飽和二重結合を有する重合性基を利用して重合させる。重合開始剤としては、前記重合性基を水性媒体中で重合させることのできるものであればその種類を問うことなく使用できるが、一般に、ラジカル重合開始剤を用いるのがよい。このような開始剤としては、過酸化物、アゾ化合物やレッドックス開始剤を挙げることができる。また、前記重合は光や放射線を用いて開始させることもできる。

【0020】また、前記重合に際し、高分子ミセルのコア中に低分子モノマー(例、スチレン、(メタ)アクリル酸メチル、酢酸ビニル、 α -cメチルスチレン、ジアルキル(メタ)アクリルアミド、メチレンビスアクリルアミド、エチレングリコールビス(メタ)アクリレー

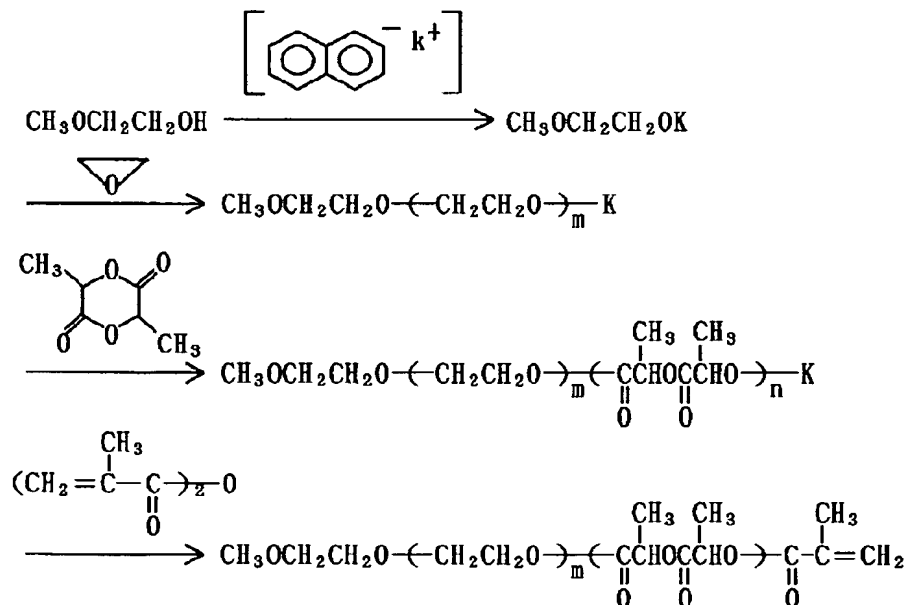
ト等)を加えて、重合を効率化することもできる。

【0021】こうして得られる重合された高分子ミセルは、前駆高分子ミセルの形状をほぼそのまま保持し、かつ水性媒体中のいかなる濃度においてもミセルの形態を安定に保持することができる。したがって、本発明に従う重合安定化ミセルの提供は、単分散性のポリマー粒子の提供を可能にするものであり、それ自体、新たな合成樹脂等の原料として有用である。

【0022】さらに、水性媒体中で前記ブロックコポリマーから高分子ミセルを形成する際に、疎水性化合物(または成分)を共存させるか、あるいはミセルを形成した後にミセルを疎水性化合物と接触させると、これらの化合物または成分を疎水性コア(または内層)に取り込み、シエル(または外層)が親水性ポリマーからなるミセルを形成することができる。次いで、この高分子ミセルを前記のような重合反応にかけることで、疎水性化合物(または成分)をコア(または内層)に担持した安定化ミセルを得ることができる。また、重合に際し、あるいは安定化ミセルを得た後に疎水性化合物をミセルと接触させることにより、これらの化合物を安定化ミセル内に担持させることもできる。

【0023】こうして、もう一つの態様の本発明である、前記重合安定化ミセル内に疎水性化合物(または成分)を担持した組成物が提供できる。

【0024】疎水性化合物(または成分)は、上述の高分子ミセルの形成に悪影響を及ぼさないものであれば、



【0029】アルゴン雰囲気下、500mLフラスコ中にテトラヒドロフラン(THF)300mL、2-メトキシエタノール0.76g(10mmol)およびカリウムナフタレンのTHF溶液(2mL/L)5mLを加え5分間攪拌した。この溶液に冷却エチレンオキシド53gを加え、2日間室温下で重合させた。次いで、この

特定の化合物もしくは複数の化合物の混合物、複合体または天然物からの特定の抽出成分のいずれであってもよい。限定されるものでないが、具体的なものとしては、水難溶性の色素、顔料、染料や水難溶性の生理活性物質が挙げられる。前記生理活性物質としては、紫外線吸収剤などの医薬部外品、特に化粧品に分野で使用される活性化合物もしくは有効成分(天然物からの抽出物を含む)や、抗腫瘍剤、抗脂血症剤、鎮痛剤などの医薬(培養細胞や天然物からの抽出物を含む)が挙げられる。このような抗腫瘍剤の具体例としては、アドリアマイシン(またはドキソルビシン)、タキソールを初めとする各種タキソイド類を挙げることができる。

【0025】医薬を担持する重合安定化ミセルは、通常、球状に形成したものが好ましい。特に、本発明によれば平均直径が揃ったナノサイズのミクロスフェアを容易に提供することができる。このように医薬をミクロスフェアに担持させることにより、毒性の高い物質はその毒性を低減できるとともに、医薬の送達(デリバリー)に指向性をもたせ、さらに徐放性とすることもできる。

【0026】

【実施例】以下、本発明の特に好ましい例を挙げ、本発明をさらに具体的に説明するが、これらの例は、あくまでも説明のために提供するものである。

【0027】参考例1：ブロックコポリマーの合成I

【0028】

【化1】

反応溶液にD,L-ラクチド58gを加え、2時間攪拌したのち無水メタクリル酸23gを加え、さらに1日攪拌した。

【0030】反応終了後、反応溶液を冷イソプロパノールに投入し、ポリマーを沈殿させた。低沸点物質を減圧留去することにより、目的の粗精製ポリマーを得た。収

量110g(97%)。

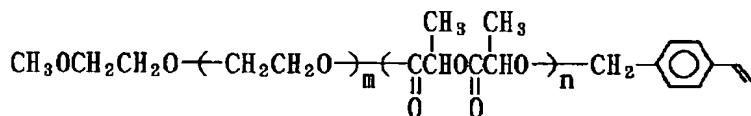
【0031】ゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)および¹H-NMRにより求めたポリエチレングリコール(PEG)セグメント、ポリラクチド(PLA)セグメントおよびブロックコポリマーの分子量(数

平均分子量:以下同じ)は、それぞれ5,100、5,400および10,600であった。

【0032】参考例2:ブロックコポリマーの合成II

【0033】

【化2】



【0034】D,L-ラクチド重合後、20gのp-ブロモメチルスチレンを加えて2日間反応させる以外、参考例1とまったく同様の方法でブロックコポリマーを合成した。収量110g(97%)。

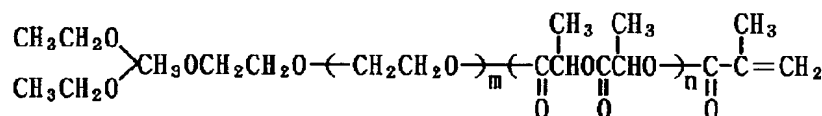
【0035】GPCおよび¹H-NMRにより求めたPEGセグメント、PLAセグメントおよびブロックコポリ

マーの分子量は、それぞれ5,000、5,500および10,500であった。

【0036】参考例3:ブロックコポリマーの合成III

【0037】

【化3】



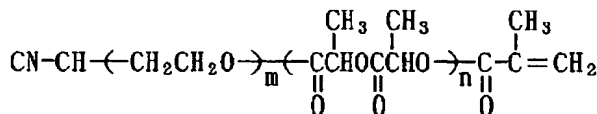
【0038】2-メトキシエタノールの代わりに3,3-ジエトキシプロパノール1.38g(10mmol)を用いたこと以外、参考例1と同様の方法でブロックコポリマーを合成した。収量111g(97%)。

【0039】GPCおよび¹H-NMRにより求めたPEGセグメント、PLAセグメントおよびブロックコポリマーの分子量は、それぞれ5,200、5,200および10,400であった。

【0040】参考例4:ブロックコポリマーの合成IV

【0041】

【化4】



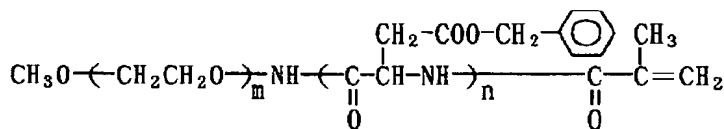
【0042】2-メトキシエタノールの代わりにアセトニトリル0.05g(10mmol)を加えたこと以外、参考例1と同様にブロックコポリマーを合成した。収量109g(96%)。

【0043】GPCおよび¹H-NMRにより求めたPEGセグメント、PLAセグメントおよびブロックコポリマーの分子量は、それぞれ5,400、5,000および10,500であった。

【0044】参考例5:ブロックコポリマーの合成V

【0045】

【化5】



【0046】β-ベンジル L-アスパルテート N-カルボン酸無水物(1.99g)を、N,N-ジメチルホルムアミド(以下、DMFとする)3mlに溶かして、クロロホルム15mLを加えた。片末端メトキシ片末端アミノ基のポリエチレンオキシド(分子量12,000)10gをクロロホルム15mLに溶かしてその溶液をβ-ベンジル L-アスパルテート N-カルボン酸無水物溶液に加えた。

【0047】26時間後、無水メタクリル酸1gを加え、さらに24時間攪拌した後、反応混合液を330mLのジエチルエーテルに滴下して沈殿したポリマーをろ

過で回収し、ジエチルエーテルで洗浄した後に真空で乾燥してポリエチレンオキシド-ポリ(β-ベンジル L-アスパルテート)ブロックコポリマー(以下、PEO-PBLAとする)を得た。収量10.6g(91%)。

【0048】GPCおよび¹H-NMRにより求めたPEGセグメント、ポリ(β-ベンジル-L-アスパルテート)およびブロックコポリマーの分子量は、それぞれ1,200、2,000および14,000であった。

【0049】実施例1:高分子ミセルの形成から重合安定化ミセルの調製

参考例1に従って得たブロックコポリマー50mgおよ

びアゾビスイソバレロニトリル(V-65) 1mgをジメチルアセトアミド(DMAc) 10mLに溶解させ、分画分子量12~14000の透析膜を用い水に対して透析した(1Lで2時間、5時間および8時間)。アルゴン雰囲気下、フラスコにこの透析液を移し、60℃で24時間反応させた。

【0050】動的光散乱(DLS)測定により、反応前後の高分子ミセルの粒径および多分散度の指標 μ/Γ^2 は、それぞれ33nm、0.098および32nm、0.15であった。重合の前後で粒径はほとんど変化していない。

【0051】反応前後の溶液10mLずつに、それぞれドデシル硫酸ナトリウム(SDS)溶液(20g/L)を10mLずつ加え、24時間攪拌し、DLS測定した。その結果、反応前の高分子ミセルはほぼ完全に消失したものの、反応後の高分子ミセルは粒径および多分散度が45nm、0.059の粒子を保っていた。このように反応後の高分子ミセルは界面活性剤で処理してもまったく分解しない安定ミセルであることがわかる。

【0052】反応前後のミセルを凍結乾燥後、重クロロホルム中で¹H-NMRを測定した結果を図1および図2に示す。反応後のポリマーでは、反応前に見られた末端オレフィンに由来するピーク(5.6および6.2ppm: 図1のg参照)が完全に消失し、効率よく重合したことがわかる。このようにポリラクチド末端のメタクリロイルの重合により、極めて安定な高分子ミセルが調製された。

【0053】実施例2

参考例1で合成したポリマー100mgおよびV-65 1mgをクロロホルム2mLに溶解させ、50mLの水に投入し激しく攪拌した。この溶液を室温で10時間、さらに60℃で24時間重合させた。実施例1と同様にDLS測定およびSDS処理を行った。

【0054】結果を次にまとめて示す。

【0055】

【表1】

	重合反応前		重合反応後	
	粒径(nm)	μ/Γ^2	粒径(nm)	μ/Γ^2
SDS処理前	40	0.10	41	0.12
SDS処理後	—	—	60	0.05

【0056】実施例3

参考例2で合成したブロックコポリマーを用いたこと以外、実施例1とまったく同様の方法で高分子ミセルの調製およびDLS測定、SDS処理を行った。

【0057】

【表2】

	重合反応前		重合反応後	
	粒径(nm)	μ/Γ^2	粒径(nm)	μ/Γ^2
SDS処理前	35	0.05	33	0.07
SDS処理後	—	—	45	0.05

【0058】実施例4~5

参考例4および5で合成したブロックコポリマーを用いて実施例1と同様の方法で高分子ミセル調製およびDLS測定、SDS処理を行った。

【0059】参考例4のポリマー

【0060】

【表3】

	重合反応前		重合反応後	
	粒径(nm)	μ/Γ^2	粒径(nm)	μ/Γ^2
SDS処理前	50	0.15	50	0.10
SDS処理後	—	—	80	0.08

【0061】参考例5のポリマー

【0062】

【表4】

	重合反応前		重合反応後	
	粒径(nm)	μ/Γ^2	粒径(nm)	μ/Γ^2
SDS処理前	40	0.08	35	0.09
SDS処理後	—	—	50	0.06

【0063】実施例6

参考例3に従って得られたポリマーを用い、水に代えて2N塩酸に対して透析したこと以外、実施例1と同様にミセルの調製、DLS測定およびSDS処理を行った。結果を次に示す。

【0064】

【表5】

	重合反応前		重合反応後	
	粒径(nm)	μ/Γ^2	粒径(nm)	μ/Γ^2
SDS処理前	30	0.04	25	0.07
SDS処理後	—	—	40	0.02

【0065】実施例7 安定化ミセルへのアドリアマイシンの導入(1)

実施例1で調製した安定化ミセルを凍結乾燥したのち、その5mgとアドリアマイシン塩酸塩5mgを、5mLの0.1Mトリス緩衝液(pH9.1)に加えた。混合液を攪拌および超音波処理を行うことによって、ミセル内へアドリアマイシンを導入させた。

【0066】図3に示すように、アドリアマイシン単独ではpH9.1の0.1Mトリス緩衝液に溶解しないもの

の、上記処理によって効率よくミセル中にアドリアマイシンが導入されていることがわかる。ミセル中へのアドリアマイシンの導入率は10%であった。導入後のミセルの粒径および μ/Γ^2 は、それぞれ35nmおよび0.08であり、導入前後でほとんど変化していない。

【0067】なお図3は、下記条件で行ったHPLCの結果を示す。

【0068】

カラム : Asahipack GS-510M

流出溶媒 : 0.1Mリン酸緩衝溶液 (pH 7.4)

流速 : 1.0mL/min

検出 : 485nm (UV)

アドリアマイシン濃度 : 10 μ L/mL

実施例8 安定化ミセルへのアドリアマイシンの導入 (2)

透析前のDMAc溶液にアドリアマイシン50mgを加えたこと以外、実施例1と同様に安定化ミセルを調製した。UVおよび液体クロマトグラフィーで解析した結果、70重量%のアドリアマイシンがミセル中に取り込まれていることがわかった。この安定化ミセルのDLS測定およびSDS処理によるサイズ変化を下記にまとめる。

【0069】

【表6】

	粒径(nm)	μ/Γ^2	導入量(%)
SDS処理前	40	0.04	70
SDS処理後	50	0.04	45

【0070】実施例9

実施例7で調製した凍結乾燥ミセル10mgとSDS 10mgおよびアドリアマイシン10mgを10mLの0.1Mトリス緩衝液に加え、攪拌した(1時間)。その後分画分子量に12-1400の透析膜で透析した(1L水に対して1.38時間)。

【0071】UVおよび液体クロマトグラフィーで解析した結果、ミセル中にADRは40%導入されていることがわかった。DLS解析の結果粒径、 μ/Γ^2 に40nmおよび0.03であった。

【0072】実施例10

実施例7で調製した凍結乾燥ミセル10mg、タキソール1mgを0.01%塩化カルシウム水溶液10mLに溶解させ、1時間攪拌した。その後実施例9と同様に透

析した後、UV液体クロマトグラフィーによる導入率測定を行なったところ、タキソール20%がミセル中に導入されていることがわかった。DLSによる粒径、 μ/Γ^2 は、それぞれ30nm、0.06であった。

【0073】実施例11

実施例8で調製したアドリアマイシン(ADR)導入ミセルの安定化前後(重合前後)のADR放出挙動を検討した。重合前後のミセルを凍結乾燥し、それぞれ5mgを5mLの0.9%NaCl水溶液に溶解させ、放出したADRの量を液体クロマトグラフィーで定量した。図4に示すように安定化ミセルに物理吸着した薬物はNaCl水中で安定にミセルのコアに存在していることがわかる。

【0074】実施例12

凍結乾燥ミセルを0.5mgおよび0.9%NaCl水溶液を100mL用いたこと以外実施例11とまったく同様の方法で薬物放出挙動を調べた結果を図5に示す。安定化前は極めてはや薬物が放出されているものの、安定化後は薬物はミセル内に安定に保持されていることがわかる。

【0075】

【発明の効果】本発明によれば、極めて安定性の高い高分子ミセルが提供される。この高分子ミセルは、それ自体各種産業分野での利用性を有するだけでなく、ミセル内に薬物等を安定かつ効率よく担持させることができるので、薬物のキャリアーとしても有用である。また、本発明によれば徐放性の薬物組成物も提供される。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1における重合反応前的高分子ミセルの¹H-NMRスペクトラムである。

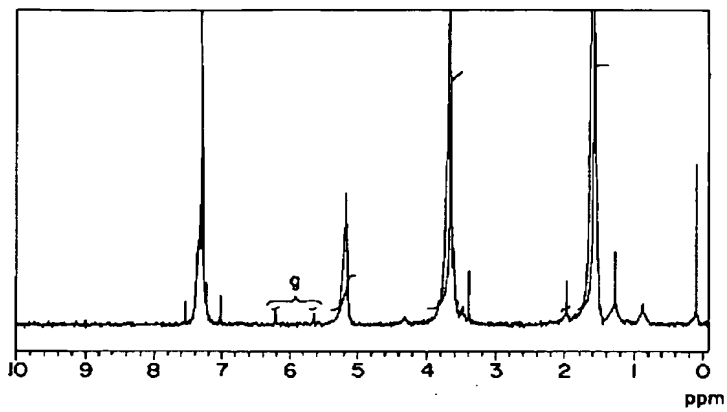
【図2】実施例1における高分子ミセルを重合処理して得られた重合安定化ミセルの¹H-NMRスペクトラムである。

【図3】本発明の重合安定化ミセルへのアドリアマイシンの導入を示す液体クロマトグラフィーの溶出挙動を示す図である。

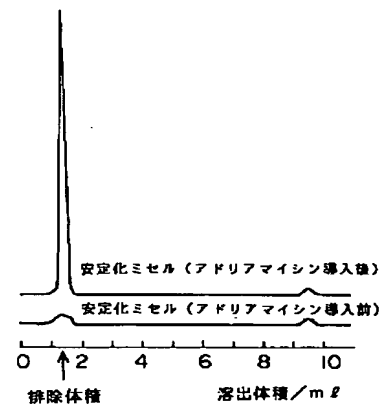
【図4】本発明に従う高分子ミセルの安定化処理前後におけるミセル内に取り込まれたアドリアマイシンの放出挙動を示すグラフである(実施例11による)。

【図5】実施例11に代え実施例12による高分子ミセルの安定化前後における薬物の放出挙動を示すグラフである。

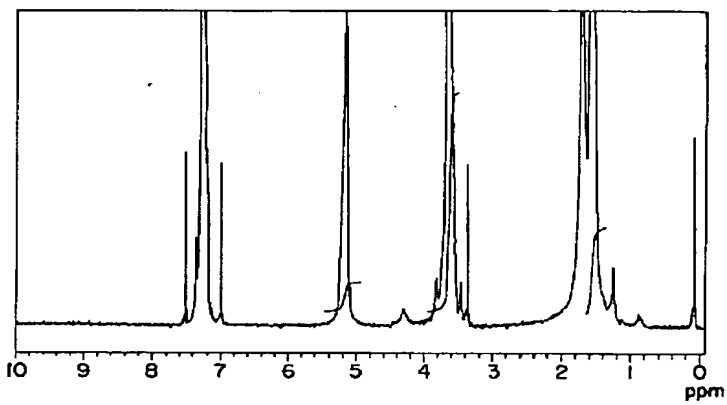
【図1】



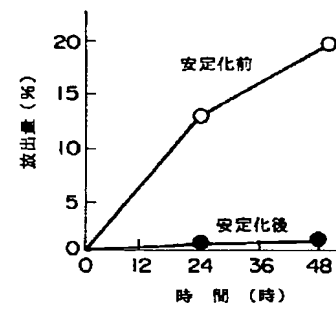
【図3】



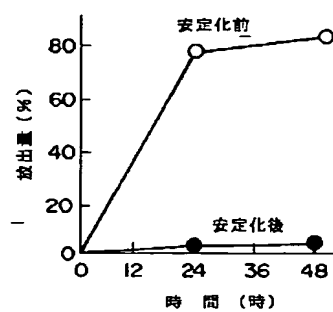
【図2】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(72)発明者 福澤 寿代
東京都足立区西新井6-31-4

(72)発明者 岡野 光夫
千葉県市川市国府台6-12-12